



Значення P-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою

М. О. Панасенко ^{ID}*B,C,D, Б. Б. Самура ^{ID}A,C,D,E, С. Я. Доценко ^{ID}E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

За останні десятиріччя значно збільшилась кількість хворих на множинну мієлому, в яких завдяки впровадженню високоефективних ліків вдалося досягти ремісії захворювання. Тому, враховуючи здебільшого похилий вік пацієнтів із множинною мієломою, прогноз і ретельний контроль виникнення кардіоваскулярних подій може бути ключовим фактором у їхньому віддаленому виживанні.

Мета роботи – виявлення прогностичної значущості P-селектину у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаності пацієнтів із множинною мієломою в повній або частковій ремісії.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 97 пацієнтів із діагнозом множинна мієлома в стадії ремісії, період спостереження становив 1 рік. До залучення в дослідження всі пацієнти не одержували препарати, що впливають на ліпідний обмін, включаючи статини. Плазму крові брали для визначення рівня P-селектину за допомогою імунохемілюмінісцентного методу.

Результати. За період спостереження у 25 хворих виявили прогресію множинної мієломи, 5 осіб виключені з дослідження через відсутність на плановому візиті. В наступний аналіз включили 67 пацієнтів, які залишилися в дослідженні. В 18 (26,9 %) із цих пацієнтів зафіксували 36 кардіоваскулярних подій: 2 смерті з кардіоваскулярних причин, 1 інсульт, 16 кардіальних аритмій, 3 кардіальні ішемічні події, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 10 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Зафіксували 2 смерті, що не пов'язані з серцево-судинними патологіями. Медіана циркулюючого P-селектину в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 58,24 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) – 32,27–77,48 нг/мл), у хворих із кардіоваскулярними подіями – 87,57 нг/мл (95 % ДІ = 51,12–114,89 нг/мл) ($p < 0,01$). Мультиваріантний регресійний аналіз показав: циркулюючий P-селектин – незалежний прогностичний фактор виникнення кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1,11; 95 % ДІ = 1,06–1,17; $p = 0,03$) протягом 1 року в групі пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу. Наявність цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіпертрофії лівого шлуночка не показали прогностичної значущості.

Висновки. У пацієнтів із документованою множинною мієломою підвищення циркулюючого P-селектину асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року.

Ключові слова: P-селектин, кардіоваскулярні події, множинна мієлома, виживання, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 186–191

Value of P-selectin in the prognosis of cardiovascular events in patients with multiple myeloma

M. O. Panasenko, B. B. Samura, S. Ya. Dotsenko

Multiple myeloma (MM) survival has greatly improved in recent decades. MM is usually diagnosed in elderlies. Patients do not necessarily die from MM, so cardiovascular health may be a key factor threatening long-term survival.

The aim of the research: to evaluate the prognostic value of circulating P-selectin for cardiovascular events in patients with multiple myeloma in full or partial remission.

Materials and methods. 97 patients with MM with complete or partial remission were enrolled in the study. None of the patients had received any lipid-modulating medications, including statins or fibrates, before enrollment. The observation period was up to 1 year. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of P-selectin was used.

Results. During the observation period progression of MM was proved in 25 patients, 5 persons were excluded for poor follow-up. 67 patients were included in the statistical analysis. Thirty-six cumulative clinical events occurred in 18 patients (26.9 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 2 cardiovascular deaths, 16 cardiac arrhythmias, 3 cardiac ischemic events, 1 stroke, 4 chronic

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259829>

UDC 616.11/14-02:616.15-006.44-085.28-06]-08-084

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259829](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259829)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 186–191

Key words: P-selectin, cardiovascular events, multiple myeloma, survival, prognosis.

*E-mail: panasenkomari95@gmail.com

Received: 11.05.2022 // Revised: 23.05.2022 // Accepted: 01.06.2022

heart failures, and 10 hospital admissions for cardiovascular reasons. 2 deaths were not related with cardiovascular pathology. Medians of circulating levels of P-selectin in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 58.24 ng/ml (95 % confidence interval (CI) = 32.27–77.48 ng/ml) and 87.57 ng/ml (95 % CI = 51.12–114.89 ng/ml) ($P < 0.01$). In multivariate logistic regression circulating P-selectin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio (OR) = 1.11; 95 % CI = 1.08–1.15; $P = 0.02$) in patients after severe coronavirus disease (COVID-19) within 1 year of observation period.

Conclusions. Among patients with documented multiple myeloma in remission increased circulating P-selectin was associated with increased cumulative cardiovascular events.

Key words: P-selectin, cardiovascular events, multiple myeloma, survival, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 186–191

Множинна мієлома (ММ) – доволі поширене онкологічне захворювання, за поширеністю посідає друге місце серед всіх онкогематологічних патологій [1], а також третє місце з-поміж усіх онкологічних захворювань за зв'язком з кардіоаскулярними захворюваннями [2].

За останні десятиріччя істотно збільшилася кількість пацієнтів із множинною мієломою, в котрих вдалося досягти ремісії захворювання завдяки розумінню патофізіології, впровадженню новітніх високоєфективних ліків, покращенню допомоги при коморбідних станах, врахуванню індивідуальних особливостей під час лікування [3].

Враховуючи здебільшого похилий вік хворих на ММ, прогноз і ретельний контроль виникнення кардіоаскулярних подій може бути ключовим фактором у віддаленому виживанні цих пацієнтів [4].

Селектини належать до кальційзалежних лектинів, найбільш відомі завдяки їхнім властивостям імунної адгезії до ендотелію, дають змогу імунним клітинам входити у вторинні лімфоїдні органи та вогнища запалення. Селектини, що експресуються в тромбоцитах, належать до Р-селектинів, які є предметом нашого дослідження [5]. Після активуючої стимуляції, наприклад, тромбіном, Р-селектин швидко переміщується на поверхню клітини. Р-селектин бере участь у початковому прикріпленні, переміщенні тромбоцитів і лейкоцитів до зони запалення та пошкодження [6].

Молекули клітинної адгезії селектини – інтегральні медіатори активації тромбоцитів та ендотеліальної функції; це зумовлює їхню участь у патофізіології кардіоаскулярної патології [7]. Р-селектин – найбільший із селектинів, збільшення його експресії асоціюється з виникненням багатьох кардіоаскулярних захворювань, як-от ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь [8,9]. Р-селектин також бере участь у розвитку атеросклерозу та гіперхолестеринемії [10], крім залучення в розвиток артеріального тромбозу, може бути відповідальним за активацію тромбоцитів при тромбозі глибоких вен [11].

У доступній фаховій літературі виявили обмежену кількість досліджень прогностичної значущості Р-селектину щодо виникнення кардіоаскулярних подій у хворих на онкогематологічну патологію. Наше дослідження базується на гіпотезі, що Р-селектин має потенційну прогностичну значущість у виникненні кардіоаскулярних подій у хворих на множинну мієлому після досягнення ремісії.

Мета роботи

Виявлення прогностичної значущості Р-селектину у виникненні кардіоаскулярних подій, виживаності пацієнтів із множинною мієломою в повній або частковій ремісії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 97 хворих на ММ з повною або частковою ремісією. Підтвердження діагнозу та лікування множинної мієломи здійснили за клінічними протоколами [12].

Під час роботи чітко дотримувалися всіх вимог до здійснення клінічних досліджень згідно з Гельсінською декларацією прав людини (1964), Конференцією з гармонізації належної клінічної практики (GCP–ICH), Конвенцією Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини, Конвенцією про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження, керувалися законодавством України.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Діагноз і стадіювання ММ визначили за клінічними протоколами [12]. Хворих, які взяли участь у дослідженні, поділили на групи залежно виникнення кардіоаскулярних подій протягом періоду спостереження.

Добовий моніторинг електрокардіограми здійснили за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна) [13]. Під час аналізу тривалої варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри, рекомендовані Комітетом експертів Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів [14].

Зразки крові для визначення рівня Р-селектину брали вранці (7:00–8:00) у попередньо охолоджені силіконові пробірки, надалі центрифугували зі швидкістю 6000 об/хв протягом 15 хв. Після цього плазму крові заморожували та зберігали за температури не вище ніж -35°C . Рівень Р-селектину визначили, використавши набори eBioscience (BenderMedSystems), кат. № BMS.219-4.

Характеристика пацієнтів наведена у таблиці 1.

Клінічні візити здійснювали кожен місяць протягом 1 року після залучення в дослідження. Фіксували кардіоаскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, смерть унаслідок будь-якої причини; смерть

через кардіоваскулярну причину, коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), госпіталізацію внаслідок кардіоваскулярної причини; вперше встановлену серцеву недостатність, прогресію ММ. Інсульти підтверджені під час комп'ютерної томографії.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали медіану й квартилі розподілу. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками застосовували безперервний непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Вітні. Для аналізу таблиць спряженості 2×2 використали двобічний точний критерій Фішера та критерій χ^2 . Потенційні фактори (вік, стать, тютюнокуріння, систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), Р-селектин, глюкоза, холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, креатинін, HbA1c), що можуть бути пов'язані з кардіоваскулярними подіями, визначали спочатку за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA), надалі – за допомогою мультіваріантного регресійного аналізу. При $p < 0,05$ різницю показників визначали як статистично значущу.

Результати

За період спостереження у 25 хворих виявили прогресування множинної мієломи, 5 осіб вибули з дослідження у зв'язку з відсутністю на черговому візиті. Проналізували показники 67 пацієнтів, які залишилися в дослідженні. У 18 (26,9 %) із цих хворих зафіксували 36 кардіоваскулярних подій: 2 смерті з кардіоваскулярної причини, 16 кардіальних аритмій, 3 кардіальні ішемічні події, 1 інсульт, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 10 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Зафіксували 2 смерті, що не пов'язані з серцево-судинними патологіями.

Усі пацієнти з артеріальною гіпертензією отримали лікування, враховуючи рекомендації щодо модифікації дієти, стилю життя, приймання препаратів: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністів рецепторів до ангіотензину II (АРАII), ацетилсаліцилової кислоти та інших антиагрегантів, статинів. Метформін призначили пацієнтові з цукровим діабетом 2 типу (із групи хворих із кардіоваскулярними подіями), в інших випадках рівень глюкози контролювали дотриманням дієти та модифікацією стилю життя. Оскільки ознаки серцевої недостатності виявили в групі хворих із кардіоваскулярними подіями, у них частіше застосовували ІАПФ, АРАII, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики.

Не виявили вірогідну різницю між когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнокуріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, ожиріння) (табл. 1).

Для оцінювання вегетативної регуляції застосовували холтеровське моніторування з визначенням варіабельно-

сті серцевого ритму. Аналіз показників часового та спектрального аналізу вказує на порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Так, значення SDNN у групі хворих із кардіоваскулярними подіями нижчі на 22,2 % ($p < 0,05$) порівняно з групою пацієнтів без кардіоваскулярних подій. Це свідчить про відмінності варіабельності серцевого ритму. Значення VLF у групі з кардіоваскулярними подіями нижче ($p < 0,01$) від показника групи без кардіоваскулярних подій.

Виявлене зниження абсолютної потужності і низько-частотних, і високочастотних компонентів свідчить про порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Зв'язки між спектральними компонентами складні та, враховуючи клінічні ознаки симпатичної активації, мали суперечливий характер, що може бути пов'язано зі зниженням чутливості синусового вузла до впливу вегетативної нервової системи.

Під час порівняння виявили: медіана Р-селектину у хворих із кардіоваскулярними подіями (87,57 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) = 51,12–114,89 нг/мл)) статистично достовірно вища, ніж у пацієнтів без кардіоваскулярних подій (58,24 нг/мл (95 % ДІ = 32,27–77,48 нг/мл)). Це свідчить про наявність взаємозв'язку та потребує детальнішого аналізу.

Здійснили аналіз впливу Р-селектину на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ММ залежно від традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань, наявності коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу в анамнезі.

Виявили, що середнє значення Р-селектину в усіх обстежених чоловіків статистично вірогідно не відрізнялось від показників жінок ($p = 0,741$). Під час аналізу окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями не виявили статистично достовірні відмінності залежно від статі.

Вірогідно відрізнялися значення рівня Р-селектину чоловіків без кардіоваскулярних подій від показників чоловіків із ними за період спостереження ($p = 0,019$), а також жінок без кардіоваскулярних подій від даних жінок із ними ($p = 0,042$); це є наслідком відмінностей рівня Р-селектину всіх хворих на ММ залежно від наявності кардіоваскулярних подій.

Рівні Р-селектину загалом у хворих різних вікових груп, пацієнтів без кардіоваскулярних подій і обстежених із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження, статистично вірогідно не відрізнялися.

Достовірно відрізнялися рівні Р-селектину у хворих віком 56 років і більше з кардіоваскулярними подіями ($p = 0,009$); це наслідок відмінностей значень Р-селектину всіх хворих залежно від кардіоваскулярних подій. Серед пацієнтів віком менше ніж 45 років і 45–55 років не виявили відмінності залежно від виникнення кардіоваскулярних подій.

Наведено дані щодо вмісту Р-селектину у хворих на ММ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями залежно від

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група без кардіоваскулярних подій (n = 49)	Група з кардіоваскулярними подіями (n = 18)	p
Вік, роки	59,21 [48,16; 68,32]	61,00 [52,12; 69,81]	>0,05
Чоловіки, n (%)	21 (42,9)	9 (50,0)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	6 (12,3)	4 (22,2)	>0,05
Дисліпідемія, n (%)	27 (55,1)	11 (61,1)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (5,5)	>0,05
ІМТ, кг/м ²	26,74 [25,69; 27,79]	27,40 [25,82; 28,98]	>0,05
Ожиріння, n (%)	5 (10,2)	3 (16,7)	>0,05
Надлишкова маса тіла, n (%)	13 (26,5)	5 (27,7)	>0,05
Схильність до тютюнокуріння, n (%)	2 (4,1)	1 (5,6)	>0,05
Коронавірусна хвороба (COVID-19) тяжкого перебігу в анамнезі	14 (28,6)	11 (61,1)	<0,05
ЧСС, уд./хв	80,56 [70,22; 90,58]	79,43 [68,3; 94,48]	>0,05
SDNN, мс	62,1 [50,4; 72,3]	48,3 [32,8; 59,6]	<0,05
VLF, мс ²	1271 [923; 1751]	930 [849; 1015]	<0,05
LF, мс ²	268 [209; 291]	219 [174; 268]	>0,05
HF, мс ²	189 [132; 234]	149 [94; 187]	>0,05

перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу. Середнє значення P-селектину у хворих на ММ після COVID-19 тяжкого перебігу дещо більше щодо показника пацієнтів із ММ без коронавірусної хвороби тяжкого перебігу в анамнезі ($p = 0,031$). Під час аналізу окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями також не виявили статистично значущих відмінностей залежно від наявності COVID-19-асоційованої пневмонії.

Результати вказують на прямий зв'язок між P-селектином і SDNN ($r = 0,44$, $p = 0,02$). Уніваріантний і мультиваріантний регресійні аналізи застосовували для розмежування двох когорт за допомогою біомаркера. Під час уніваріантного регресійного аналізу головними факторами, що незалежно пов'язані з кардіоваскулярними подіями, були P-селектин, SDNN. Мультиваріантний регресійний аналіз не визначив для P-селектину достатню прогностичну значущість, але протягом аналізу в групі пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу, визначили прогностичні властивості P-селектину як маркера кардіоваскулярних подій (відношення шансів (ВШ) = 1,11; 95 % ДІ = 1,06–1,17; $p = 0,03$) протягом 1 року спостереження. Цукровий діабет 2 типу, ожиріння, ФВ не мали предикторних властивостей.

Обговорення

Незважаючи на наявність міжнародних протоколів лікування множинної мієломи, визначають різницю за результатами лікування пацієнтів у межах великих досліджень. Ба більше, залишаються невизначеними фактори, що впливають на цю різницю. Виявили, що

частина пацієнтів із множинною мієломою мають високий кардіоваскулярний ризик у зв'язку міокардіальним стресом і фіброзом. Традиційне лікування, що призначають більшості пацієнтів із множинною мієломою, може погіршувати ендотеліальну функцію. У цьому аспекті перспективними вважають біологічні маркери кардіального механічного напруження.

Підвищення рівня циркулюючого P-селектину асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою. Прогностична потужність P-селектину вища в разі комбінації з наявністю в анамнезі коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу. Розглядаючи нові біомаркери, необхідно аналізувати покращення стратифікації ризику кумулятивних кардіоваскулярних подій на клінічній прогностичній моделі. Надалі треба здійснювати дослідження прогностичної значущості P-селектину в пацієнтів із множинною мієломою.

У нашому дослідженні показано, що P-селектин асоціювався з виникненням кардіоваскулярних подій, доволі сильним був зв'язок із клінічними і біохімічними ознаками серцевої недостатності. P-селектин може допомогти зі стратифікацією ризику виникнення серцевої недостатності у хворих на множинну мієлому. Результати нашого дослідження співвідносяться з високим ризиком, асоційованим із P-селектином, що виявлений у клінічному дослідженні TOPCAT: навіть на тлі історично потужних прогностичних маркерів (як-от ВНР), P-селектин незалежно асоціювався зі смертністю [15]. Імовірно, P-селектин бере участь у процесах запалення, ендотеліальної дисфункції та дисфункції мікросудинного оточення; це спричиняє його прогностичні властивості.

Висновки

1. Підвищення концентрації циркулюючого Р-селектину пов'язане зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому протягом 1 року ремісії.

2. У пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу, визначили прогностичні властивості Р-селектину як маркера кардіоваскулярних подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Самура Б. Б., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4311-1806](https://orcid.org/0000-0002-4311-1806)

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6584-4154](https://orcid.org/0000-0002-6584-4154)

Information about authors:

Panasenko M. O., PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Samura B. B., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rajkumar S. V. Treatment of multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011. Vol. 8, Iss. 8. P. 479-491. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.63>
- [2] Al-Kindi S. G., Oliveira G. H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Vol. 91, Iss. 1. P. 81-83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
- [3] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*. 2016. Vol. 43, Iss. 6. P. 676-681. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- [4] Austin P. C., Lee D. S., Fine J. P. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016. Vol. 133, Iss. 6. P. 601-609. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017719>
- [5] Smith B. A. H., Bertozzi C. R. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021. Vol. 20, Iss. 3. P. 217-243. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00093-1>
- [6] Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes / C. Grobler, S. C. Maphumulo, L. M. Grobbelaar et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 14. P. 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
- [7] Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies / C. S. P. Lam et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 30. P. 2780-2792. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy301>
- [8] Plasma P-selectin level is associated with severity of coronary heart disease in Chinese Han population / C. Song, G. Wu, S. Chang, L. Bie. *Journal of International Medical Research*. 2020. Vol. 48, Iss. 6. P. 030006051989643. <https://doi.org/10.1177/0300060519896437>
- [9] P-selectin (CD62P) and soluble TREM-like transcript-1 (sTLT-1) are associated with coronary artery disease: a case control study / L. Shen, T. Yang, K. Xia et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01663-2>

- [10] Lysophosphatidylcholine in phospholipase A2-modified LDL triggers secretion of angiopoietin 2 / S. D. Nguyen, E. A. Korhonen, M. B. Lorey et al. *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 327. P. 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.007>
- [11] The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism / C. N. Antonopoulos, G. S. Sfyroeras, J. D. Kakisis et al. *Thrombosis Research*. 2014. Vol. 133, Iss. 1. P. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014>
- [12] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома»: Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 710. URL : https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf
- [13] Краснов Л. А., Олейник В. П. Мониторирование и анализ ритма сердца. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине : учеб. пособие. Харьков : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н. Е. Жуковского «Харьк. авиац. ин-т», 2014. 84 с.
- [14] Целуйко В. Й., Радченко О. В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. *Ліки України*. 2018. № 3. С. 7-20. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3\(219\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3(219))
- [15] Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / J. A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75, Iss. 11. P. 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.069>

References

- [1] Rajkumar, S. V. (2011). Treatment of multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(8), 479-491. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.63>
- [2] Al-Kindi, S. G., & Oliveira, G. H. (2016). Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(1), 81-83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
- [3] Kazandjian, D. (2016). Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*, 43(6), 676-681. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- [4] Austin, P. C., Lee, D. S., & Fine, J. P. (2016). Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*, 133(6), 601-609. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017719>
- [5] Smith, B. A. H., & Bertozzi, C. R. (2021). The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 217-243. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00093-1>
- [6] Grobler, C., Maphumulo, S. C., Grobbelaar, L. M., Bredenkamp, J. C., Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Steenkamp, J., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2020). Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
- [7] Lam, C. S. P., Voors, A. A., de Boer, R. A., Solomon, S. D., & van Veldhuisen, D. J. (2018). Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *European Heart Journal*, 39(30), 2780-2792. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy301>
- [8] Song, C., Wu, G., Chang, S., & Bie, L. (2020). Plasma P-selectin level is associated with severity of coronary heart disease in Chinese Han population. *Journal of International Medical Research*, 48(6), 030006051989643. <https://doi.org/10.1177/0300060519896437>
- [9] Shen, L., Yang, T., Xia, K., Yan, Z., Tan, J., Li, L., Qin, Y., & Shi, W. (2020). P-selectin (CD62P) and soluble TREM-like transcript-1 (sTLT-1) are associated with coronary artery disease: a case control study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01663-2>
- [10] Nguyen, S. D., Korhonen, E. A., Lorey, M. B., Hakanpää, L., Mäyränpää, M. I., Kovanen, P. T., Saharinen, P., Alitalo, K., & Öörni, K. (2021). Lysophosphatidylcholine in phospholipase A2-modified LDL triggers secretion of angiopoietin 2. *Atherosclerosis*, 327, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.007>
- [11] Antonopoulos, C. N., Sfyroeras, G. S., Kakisis, J. D., Moulakakis, K. G., & Liapis, C. D. (2014). The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 133(1), 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2015, November 2). *Unifikovanyy klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Mnozhyhna mieloma"* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized),

- tertiary (highly specialized) medical care «Multiple myeloma» (No. 710)]. [in Ukrainian]. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf
- [13] Krasnov, L. A., & Oleinik, V. P. (2014). *Monitorirovanie i analiz ritma serdtsa. Tekhnicheskie sredstva elektronnoi i kompyuternoi diagnostiki v meditsine* [Monitoring and analysis of heart rhythm. Technical means of electronic and computer diagnostics in medicine]. Kharkov: Natsionalnyi aerokosmichnyi universytet im. M. E. Zhukovskoho «Kharkivskiy aviatsiyniy instytut». [in Russian].
- [14] Tseluyko, V. Y., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistyye zabolevaniya u onkologicheskikh bolnykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, (3), 7-20. [in Russian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3\(219\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3(219))
- [15] Chirinos, J. A., Orlenko, A., Zhao, L., Basso, M. D., Cvijic, M. E., Li, Z., Spires, T. E., Yarde, M., Wang, Z., Seiffert, D. A., Prenner, S., Zamani, P., Bhattacharya, P., Kumar, A., Margulies, K. B., Car, B. D., Gordon, D. A., Moore, J. H., & Cappola, T. P. (2020). Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.069>